

薬剤溶出性冠動脈ステント留置例の腎摘出術における 周術期の抗血小板療法に難渋した1例

松村 英理¹, 米納 浩幸¹, 田崎 新資¹
豊里 友常¹, 安次嶺 聡¹, 町田 典子¹
呉屋 真人², 大城 吉則¹, 斎藤 誠一¹

¹琉球大学大学院医学研究科泌尿器科学講座, ²那覇市立病院泌尿器科

A CASE OF COMPLICATED PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF RADICAL NEPHRECTOMY IN A PATIENT WITH A DRUG-ELUTING STENT

Eiri MATSUMURA¹, Hiroyuki YONOU¹, Shinsuke TASAKI¹,
Tomotsune TOYOSATO¹, Satoshi ASHIMINE¹, Noriko MACHIDA¹,
Masato GOYA², Yoshinori OSHIRO¹ and Seichi SAITO¹

¹*The Division of Urology, Department of Organ-oriented Medicine,
Faculty of Medicine, University of the Ryukyus*

²*The Department of Urology, Naha City Hospital*

Drug-eluting stents (DES) are commonly used for coronary artery disease and patients with DES require antiplatelet therapy because of the risk of late stent thrombosis. Accordingly problems can occur in the perioperative period due to late thrombosis of a stent after discontinuation of antiplatelet therapy before surgery. A 64-year-old man was diagnosed as having a right renal tumor (T1aN0M0) and his performance status was 4. Three years earlier, a DES had been placed in a coronary artery and he was taking aspirin plus ticlopidine. These drugs were stopped at 7 days before surgery and we started heparin (15,000 U/day). Heparin was continued during and after radical nephrectomy. Although operative blood loss was only 178 ml, the amount of bleeding within 5 hours after surgery was 1,620 ml. The wound was re-opened, but there was no obvious bleeding source, so oozing from the muscle was controlled. His blood pressure dropped and cardiac arrest occurred at 22 hours after re-operation, but he was resuscitated with blood transfusion and the bleeding stopped after the dose of heparin was reduced. Three days after the operation, antiplatelet therapy was re-started and heparin was ceased at 10 days after surgery. The blood clot in the right retroperitoneal space formed an abscess at 28 days after radical nephrectomy. After drainage, the retroperitoneal space was washed twice a day for about 40 days. The wound healed, and he currently has no evidence of recurrence or metastasis and has no cardiac sequelae.

(Hinyokika Kiyo 56 : 265-268, 2010)

Key words : Drug-eluting stent, Perioperative management

緒 言

冠動脈インターベンション後に留置する冠動脈金属ステント (bare metal stent : BMS) は, ステント血管内皮・内膜の増殖による再狭窄を引き起こす点で問題があった. 近年ステント内腔の新生内膜形成を阻止し, 冠動脈再狭窄を有意に低下させることが証明された薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent : DES) が出現し¹⁻⁴⁾, ステント施行後の再狭窄が大きく減少したことから DES は急速に広まっている. 一方冠動脈ステント留置後の合併症にはステント内腔への新生内膜形成のほかにステント内への血栓形成による閉塞がある. BMS では血栓性閉塞の大半が留置後2週間以内

に発症し徐々に発症率は低下するが, DES では留置後6カ月以上経過して発症する遅発性ステント血栓性閉塞の発症率がBMSのより有意に高い(BMSが0%に対しDESは0.5%)ことが報告された⁵⁾. この短所を補うには抗血小板療法が必要とされ, 抗血小板薬を中断したことによる心血管死亡率がDESでは中断した症例の45%に達したという報告や⁶⁾, 心筋梗塞や心血管死亡率がBMSの1.3%に対しDESは4.9%と有意に高いという報告から⁷⁾抗血小板療法の長期継続が必要であるとされている⁸⁾. 術前に抗血小板薬を中断したDES留置例の腹腔鏡下腎尿管摘出術や経尿道的膀胱腫瘍切除術の術後にステント内へ血栓形成し心筋梗塞を発症した報告もあり^{9,10)}, DES留置例の周術

期管理では抗血小板薬を中止すれば心血管イベントが起きるリスクを負い、継続すれば出血のリスクのもと周術期管理をしなくてはならない。今回われわれはDES留置例での腎摘出術における周術期の抗血小板療法に難渋した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：64歳、男性

主訴：右腎腫瘍

家族歴：特記事項なし

既往歴：10歳肺結核、20歳虫垂炎、36歳高血圧症、38歳脳出血、51歳心筋梗塞・解離性大動脈瘤、52歳直腸癌（低位前方切除術）、55歳脳梗塞（右片麻痺）、61歳DES留置、63歳誤嚥性肺炎

現病歴：2004年12月左主冠動脈狭窄に対するDES留置後より抗血小板療法としてアスピリン 100 mg/日、チクロピジン 200 mg/日投与されていた。2006年12月解離性大動脈瘤に対する経過観察の腹部CTにて右腎下極に4×3.5 cmの腫瘍を指摘された（Fig. 1）。2007年2月右腎腫瘍（T1aN0M0）にて当院紹介されたが、紹介時すでに重篤な既往歴が多く performance status は4だったため腎摘出術は難しいと判断した。約3カ月にわたり腎摘出術による治療効果と周術期に起こりえる合併症および手術せず経過観察した場合についての説明を行ったが、腎摘出術を強く希望されたため同年5月右腎摘出術目的に入院となった。

入院時現症：身長 160 cm、体重 43 kg、腹部正中切開痕あり、performance status 4。

入院時検査所見：血液一般、生化学、検尿所見に明らかな異常所見は認めなかった。入院時（ヘパリン開始前）の血液凝固検査所見は、PT 11.5秒、APTT 41.4秒であった。

入院後経過：周術期の抗血小板療法について循環器内科、麻酔科、ICU 医と検討し以下の方針となった。
①手術7日前からアスピリン・チクロピジンを中止し

ヘパリン15,000単位/日へ変更する、②リアルタイムに抗凝固作用をモニターするため activated clotting time (ACT) を指標とし、ACT 200秒前後を目標にコントロールする、③術中もヘパリンを②と同様の目標値で投与コントロールする、④最も短時間の術式を選択すること、⑤術後は集中治療室 (ICU) で管理する。ここで術式については通常腹腔鏡下腎摘出術より開腹（経腰的）による腎摘出術のほうが短時間で終了することが多いため後者を選択した。またICU 医より抗血小板薬再開後のヘパリン投与は7日間継続する計画となった。手術前日（ヘパリン開始後6日目）のACTは140秒、APTTは70秒とACTは目標値に達していなかった。

2007年5月16日全身麻酔下に経腰的右腎摘出術を施行した。手術時間2時間30分、出血量178 mlであった。手術開始時はヘパリンを700単位/時間より開始しACTは200前後であったが徐々に150秒まで低下したためヘパリン投与量を増加、手術終了時には1,200単位/時間投与されていた。閉創時に十分に止血し出血がないことを十分確認後、J-VAC ドレーンを挿入し手術を終了した。しかしICU入室後よりドレーンへ徐々に出血を認め術後5時間で1,620 mlの出血を認めたため、同日緊急止血術目的に再手術を施行した。しかし明らかな出血点はなく筋層を中心に創部全体からの微出血を認めたのみであった。止血術中にヘパリンを500単位/時間へ減量し創部全体からの微出血が改善したのを確認後、止血剤を撒布し再度J-VAC ドレーンを留置して手術を終了した。しかし術後数回にわたり収縮期血圧が80 mmHg以下へ低下し、ドレーンからの血性排液量が術後20時間で773 mlとなり、術後22時間目に心停止を来した（Fig. 2）。昇圧剤、心臓マッサージ、輸血などで血圧は改善したがドレーンからの出血が持続していたためICU 医にヘパリンの中止を申し出たが、ヘパリンは中止せず300単位/時間へ減量としACT目標値を150秒以下へ下げ経過観察する方針となった。術後35時間後より収縮



Fig. 1. Computed tomography (CT) showed a mass (4.0×3.5 cm) with early enhancement in the right kidney.

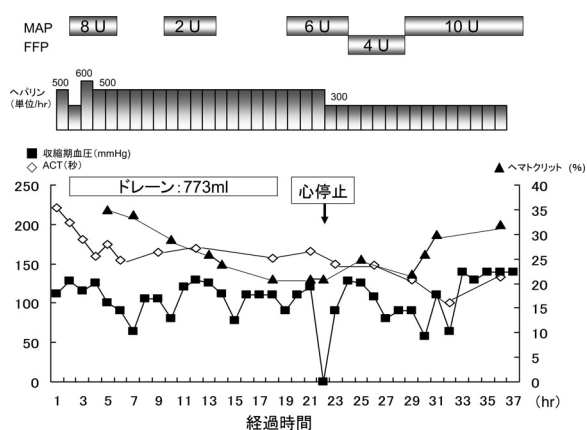


Fig. 2. Clinical courses.

期血圧は 100 mmHg 以上に安定し、以後は血圧低下を認めずドレーンからの出血は減少した。術後3日目に抗血小板薬再開したがドレーンからの出血は認めなかったため、術後4日目にドレーンを抜去し術後10日目にはヘパリンの投与を中止した。術後20日目より微熱、白血球・CRPの上昇を認め、術後28日目の腹部CTにて右後腹膜血腫の一部に膿瘍形成が疑われたため、同日全身麻酔下で右後腹膜開放ドレナージ術を施行したところ皮下膿瘍を認めたが後腹膜腔は血腫のみで明らかな膿瘍は認めなかった。ドレナージ術後14日目に創部離開したため開放創として約40日間創部を洗浄し創部は自然閉創した。腎摘出術後89日目に退院し、術後2年7カ月経過した現在まで再発や転移、心血管イベントなく経過している。

考 察

現在 DES は米国の冠動脈インターベンション例の 70～80% に使用され¹¹⁾、日本では 2004 年 8 月にシロリムス溶出性ステントが、2007 年 3 月にパクリタキセル溶出性ステントが承認され急速に使用が拡大している。しかし DES は BMS と比較し抗血小板薬の中断による遅発性ステント血栓形成のリスクが高いことが報告されており⁶⁻⁸⁾、これを予防するため抗血小板薬の長期投与が勧められているが、近年周術期に抗血小板薬を中止したこと起因すると考えられる遅発性ステント血栓形成症例が報告されている^{9,10)}。アメリカ心臓学会 (The American Heart Association: AHA) および関連諸学会は DES 使用に関する緊急勧告を 2007 年 2 月に行い、DES 留置後の 2 剤併用血小板療法 (アスピリンとチエノピリジン系薬物の使用) の投与期間を短縮しないように強く勧告している⁸⁾。この勧告では DES 留置後 12 カ月は 2 剤併用血小板療法が強く推奨されているが中止可能時期については言及されておらず、現在もコンセンサスはえられていない。待機手術に関しては DES 留置後 1 年以上経過するまで延期すべきとし、もし手術が必要な場合でも周術期はアスピリンを中止せず使用し続けるよう推奨している。この勧告後に更新された「2007 年版 The American College of Cardiology (ACC) と AHA による非心臓手術に対する周術期心血管評価と管理ガイドライン」¹²⁾ では、①DES 留置例の場合 365 日以上あけてアスピリン使用下に手術をすること、②DES 留置後 1 年以内の待機手術は延期すべきだが 1 年以内に手術が必要になった場合は 2 剤併用抗血小板療法を手術中も続行することを考慮する、③DES 留置 1 年以上経過していても高リスク群 (左主幹部へのステント、多枝病変へのステントなど) では周術期に 2 剤併用抗血小板療法を続行することを考慮する、④大手術でチエノピリジン系薬物を中止しなくてはならない場合もアス

ピリンは継続投与し、術後速やかにチエノピリジン系薬物を再開すべきであるとしており、抗血小板療法からワーファリンやヘパリンへの切り替えはエビデンスがないと報告している。

しかし、抗血小板療法を継続したままの手術は出血のコントロールができないため周術期の出血性合併症を起こすリスクが高い。一方、抗血小板療法からヘパリンへの切り替えを行うとヘパリンによる抗凝固作用はコントロールが可能となる。このため本症例ではヘパリンへ切り替えて周術期管理を行う方針とした。術中もヘパリンを使用してコントロールする方針となったためリアルタイムに抗凝固作用が評価できる指標として ACT を用いた。術中は閉創まで出血は認めなかったが ACT は目標値 (200 秒) へ達しなかった。しかし術後 ACT が目標値前後に達した後にドレーンから出血を認めた。止血術で明らかな出血点はなく筋層全体からの微出血を認めたこと、ACT 目標値を 150 秒へ下げヘパリンの投与量を減らすことで出血を認めなくなったことから後出血の原因はヘパリンの過量投与であったと考えられる。ACT はヘパリン投与量の経時的変化とはほぼ比例しており抗凝固作用のモニターとしてはよい指標であったと考えられるが、目標値の設定が難しいことが分かった。

ACC/AHA のガイドラインに沿った周術期の抗血小板療法の継続は小手術においては出血の危険性は許容範囲と考えられるものの、開腹術や侵襲の大きい手術では出血性合併症がおこる危険性が大きくなりすべての手術に適応させるのは現実的には難しいと考える。腎摘出術についてのみ考えると、術式の選択において術中の出血が少なく筋層からの出血が最小限に抑えられ、抗血小板薬再開などによる術後出血を考慮した場合には、後腹膜鏡下腎摘出術を第一選択とし完遂できれば ACC/AHA のガイドラインに沿った周術期管理は可能ではないかと考えられる。本症例も手術時間の短い術式という基準ではなく出血量が少ない術式という基準で選択すべきであった。しかし後腹膜鏡下手術から開腹術へ移行するリスクも念頭において管理しなくてはならない。

DES 留置例に対する腎摘出術では患者に抗血小板薬の中止に伴う DES の遅発性ステント血栓性閉塞のリスクとアスピリン継続下の手術の出血のリスクおよび施行する手術によるメリットとデメリットを十分にインフォームドコンセントした上で手術を施行するかどうかを検討し、手術の際は ACC/AHA ガイドラインを踏まえてながらも各施設の手術環境や技量も考慮して術式を選択し、麻酔科や循環器内科などと抗血小板療法の管理について十分な検討をした上で周術期管理していかなければならないと考える。

結 語

DES 留置例の周術期における抗血小板療法については ACC/AHA ガイドラインを参考にしながら外科系診療科、麻酔科、循環器内科などで十分に検討した上で管理するべきである。

文 献

- 1) Serry PW, Degertekin M, Tanebe K, et al.: Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (randomized study with the sirolimus-eluting velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions) trial. *Circulation* **106**: 798-803, 2002
- 2) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al.: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Eng J Med* **349**: 1315-1323, 2003
- 3) Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al.: The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long denove leisions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* **43**: 1110-1115, 2004
- 4) Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al.: Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* **362**: 1093-1099, 2003
- 5) Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, et al.: Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* **119**: 1056-1061, 2006
- 6) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al.: Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* **293**: 2126-2130, 2005
- 7) Pfisterer M, Brunner-La, Rocca HP, et al.: Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents. An observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* **48**: 2584-2591, 2006
- 8) Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al.: Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stent. *Circulation* **115**: 813-818, 2007
- 9) de Souza DG, Baum VC, Ballert NM, et al.: Late thrombosis of a drug-eluting stent presenting in the perioperative period. *Anesthesiology* **106**: 1057-1059, 2007
- 10) McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al.: Late thrombosis in drug-eluting coronary stent after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* **364**: 1519-1521, 2004
- 11) Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB, et al.: Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* **49**: 2145-2150, 2007
- 12) Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al.: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary. *Circulation* **116**: 1971-1996, 2007

(Received on September 3, 2009)

(Accepted on February 3, 2010)